

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

Evolución clínica de pacientes tratados con factor de transferencia

Dra. María Aida Cruz Barrios, Lic. Blanca Nieves Rodríguez Montiel, Dr. Juan Antonio Furones Mourelle, Dra. Elisa Pérez Barrera, Dr. Alberto C. Morris Abella y Dr. Santos Huetre Ferreira

RESUMEN

La efectividad del factor de transferencia no ha sido evaluada en investigaciones poscomercialización. Realizamos un estudio transversal y descriptivo en 9 hospitales de Ciudad de La Habana, desde abril del 2001 hasta abril del 2002, para evaluar la evolución clínica de 280 pacientes tratados con este inmunoestimulante. Se midió el número de recurrencias de la enfermedad presentadas un año antes y las observadas un año después del tratamiento. Además, se obtuvo información sobre esquema terapéutico, motivos de prescripción y pruebas inmunológicas realizadas antes y después del tratamiento. La evolución fue satisfactoria en el 43,6 %, parcialmente satisfactoria en el 39,4 % e insatisfactoria en el 16,3 %. Solo en el 41,8 % se realizó un estudio complementario previo a la prescripción, a ninguno se le realizó después. El tratamiento con factor de transferencia mejoró la evolución clínica de los pacientes estudiados, aunque en todos los casos no se confirmó una inmunodeficiencia celular.

Palabras clave: factor de transferencia, evolución clínica, estudio de utilización de medicamentos.

Para el tratamiento de la inmunodeficiencia celular el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba comercializa desde 1985 el factor de transferencia (FT), conocido comercialmente como HEBERTRANS,¹ extracto dializable de leucocitos inmunes obtenido de donantes sensibilizados, que administrado a receptores no sensibilizados, adquieren la habilidad de expresar la respuesta inmune mediada por células.^{1,2}

Las indicaciones recomendadas para este fármaco son la inmunodeficiencia celular, herpes zóster, herpes simple, ataxia telangiectasia, cáncer, asma bronquial, dermatitis atópica y queratoconjuntivitis alérgica. En cuanto a su posología, la dosis habitual es de 1-2 unidades y su frecuencia de administración varía entre 1 y 3 dosis diarias 1 ó 2 por semana, así como una quincenal; la duración del tratamiento va desde períodos cortos de 1-2 semanas hasta varios meses. Se emplea indistintamente por vía intramuscular o subcutánea.¹

Después que un medicamento obtiene la aprobación por la unidad registradora para ser comercializado, comienza la fase IV de desarrollo de un fármaco, y a partir de entonces se inicia la verdadera historia del medicamento, porque con su utilización en las condiciones de la práctica clínica habitual y no en las condiciones ideales de investigación propias de las fases pre-registro, es que el medicamento muestra su verdadera relación beneficio/riesgo, así como su efectividad.³

El FT demostró su eficacia en los estados de inmunidad celular deficiente durante los ensayos clínicos precomercialización realizados, sin embargo, existen pocos estudios publicados que evalúen su efectividad, la cual se establece en ensayos clínicos controlados, aleatorizados, a doble ciegas y pragmáticos. Sin embargo, estos resultan costosos, de compleja realización y someten al paciente al riesgo de la experimentación, por lo que otros tipos de estudios más sencillos pueden aportar datos que justifiquen la realización de los mismos y describan el comportamiento del fármaco en la práctica clínica habitual.

El objetivo de esta investigación fue evaluar la evolución clínica y de los parámetros de laboratorio de los pacientes, antes y después del tratamiento con FT.

El presente reporte forma parte de una investigación fase IV que analiza los eventos adversos que se presentaron durante el tratamiento con FT y hasta un año después de concluido.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal y descriptivo de consecuencias prácticas de utilización de medicamentos y factores que condicionan los hábitos de prescripción.

Se estudiaron 280 pacientes a quienes se les prescribió FT de abril del 2001 a abril del 2002 en la consulta externa o en las salas de ingreso de 9 hospitales de Ciudad de La Habana (Clínicoquirúrgicos "Salvador Allende", "Calixto García", "10 de Octubre", "Julio Trigo"; los pediátricos de Centro Habana y "A. Aballí", oftalmológico "R. Pando Ferrer", los Institutos de Hematología e Inmunología y el de Oncología y Radiobiología).

Los pacientes se evaluaron por el inmunólogo del hospital mensualmente durante un año después de terminar el tratamiento con FT en el caso de los pacientes externos, mientras que los egresados de los hospitales se valoraron en su residencia por el farmacoepidemiólogo (médico especialista en Medicina General Integral) de su municipio.

La variable principal fue la evolución clínica, que se midió según el número de recurrencias de la enfermedad presentadas 1 año antes del tratamiento y referidas por el paciente, y las encontradas por el prescriptor durante 1 año después de finalizado este. Se consideró satisfactoria si no se presentaban recaídas durante un año después del tratamiento, parcialmente satisfactoria si aparecían recaídas pero menos frecuentes que antes del tratamiento, y no satisfactoria si se presentaban más o igual número de recaídas que antes del tratamiento. Otras variables evaluadas fueron el motivo de la prescripción (según el diagnóstico recogido por el médico), la pauta terapéutica empleada (dosis, intervalo entre dosis, duración del tratamiento, vía de administración) y la modificación de los estudios inmunológicos realizados antes y después del tratamiento con FT; esta última se operacionalizó como sigue: *mejor*, si las pruebas inmunológicas mejoraron en relación con su valor antes del tratamiento, *sin variación* si no hubo modificación de sus valores y *peor* si estos empeoraron en relación con su valor inicial.

Se realizaron visitas de control a los hospitales con el objetivo de asegurar la calidad de la información.

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva, distribución de frecuencias y porcentaje de las variables empleadas.

RESULTADOS

La mediana de la edad fue de 25,5 años (DE: 22,92) con un rango que osciló entre 6 meses y 79 años.

El hospital que más pacientes aportó fue el Instituto Hematología e Inmunología, con el 37,9 %, seguido del "Pando Ferrer" con 15,4 %, "Calixto García" con el 11,1 %, "Salvador Allende" con el 7,9 %, Clínicoquirúrgico de 10 de Octubre con el 7,1 %, "Julio Trigo" y Pediátrico de Centro Habana con el 6,4 % cada uno, Instituto Nacional de Oncología con el 4,6 % y el Pediátrico "A. Aballí" con el 3,9 % del total de pacientes.

La mayoría de los pacientes evolucionaron satisfactoriamente, como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Pacientes según evolución clínica de su enfermedad después del tratamiento con factor de transferencia

Evolución clínica	No.	%

Satisfactoria	123	43,9
Parcialmente satisfactoria	111	39,6
Insatisfactoria	46	16,5
Total	280	100

En la tabla 2 se analiza esta variable en relación con la edad; se observó que en todas las categorías predominó la evolución satisfactoria, excepto en los adultos de 15 a 30 años y de 46 a 59, que fue parcialmente satisfactoria.

Tabla 2. Distribución de pacientes según edad y evolución clínica

Edad	Evolución clínica			No.	%
	Satisfactoria	P. satisfactoria	Insatisfactoria		
0-14	47	46	11	104	37,2
15-30	17	21	7	45	16,2
31-45	23	12	11	46	16,4
46-59	18	26	9	53	18,8
60 años y más	18	6	8	32	11,4
Total	123	111	46	280	100

Se emplearon 22 esquemas de tratamiento diferentes, que se relacionan con la evolución de los pacientes en la tabla 3. En todos los casos la dosis administrada fue de 1 U, que varió en los intervalos de dosis y la duración del tratamiento. La evolución satisfactoria predominó con la mayoría de los esquemas, la parcialmente satisfactoria se observó más en 4 de ellos, mientras que la evolución clínica insatisfactoria no predominó en ninguno.

Tabla 3. Pacientes según evolución clínica después del tratamiento con factor de transferencia y esquema de tratamiento

Esquema de tratamiento (No. dosis en la semana / duración del tratamiento)	Evolución clínica			Total N
	Satisfactoria N	P. satisfactoria N	Insatisfactoria N	
Diaria / <1 mes	17	2	3	22
Dos / < 1 mes	1	1	-	2
Una / 1 mes	3	10	3	16
Dos / 1 mes	4	3	1	8
Tres / 1 mes	2	-	-	2
Una / 2 meses	51	51	17	119
Dos / 2 meses	24	15	6	45
Tres / 2 meses	2	1	-	3
Una / 3 meses	1	1	-	2
Dos / 3 meses	1	5	2	8
Tres / 3 meses	3	4*	1	8
Una / 4 meses	1	-	-	1
Dos / 6 meses	2	4	3	9
Tres / 6 meses	-	2	1	3
Dos / 12 meses	1	8	6	15
Tres / 12 meses	-	4	2	6

Otros 5 esquemas **	10	-	1	11
Total	123	111	46	280

* A un paciente se le indicó 1 U de FT 3 veces por semana en la primera semana, en la segunda semana 1U 2 veces por semana y posteriormente 1 U semanal durante 3 meses.

** Una unidad durante 10 días seguidos al mes por 2 meses (5 pacientes), por 3 meses (3 pacientes), por 4 meses (1 paciente) o por 6 meses (1 paciente); una dosis cada 10 días durante 2 meses (1 paciente).

Asimismo, la vía de administración más empleada fue la subcutánea (246 pacientes que representa el 87,9 % del total) mientras que la vía intramuscular se utilizó en 34 pacientes (12,1 %). Al analizar esta variable con la evolución clínica, observamos que predominó en ambas vías de administración la evolución satisfactoria (44,3 % en los que emplearon la subcutánea y 41,2 % la intramuscular). La parcialmente satisfactoria se identificó en el 40,7 % vs. 32,4 % y la insatisfactoria en el 15,0 % vs. 26,4 %, respectivamente.

En la tabla 4 se presentan los motivos de la prescripción del FT en relación con la evolución clínica de los pacientes. Las infecciones respiratorias recurrentes, altas o bajas, representaron el 35,4 % del total de pacientes, en que predominó la evolución parcialmente satisfactoria. En otras enfermedades infecciosas (72 casos) se incluyeron herpes simples, gingivoestomatitis, meningitis bacteriana, otitis aguda, herpes zóster, condiloma acuminado, molusco contagioso, sinovitis de la cadera, diarreas crónicas, infecciones recurrentes en piel y mucosas, sepsis urinaria recurrente y coexistencia de varias infecciones en un mismo paciente (otitis, bronconeumonías, catarros, faringoamigdalitis, candidiasis oral o vaginal, giardiasis, sepsis urinarias, piodermatitis, conjuntivitis, hepatitis o hidroadenitis). Las enfermedades oftalmológicas (38 pacientes) fueron queratoconjuntivitis, uveítis, úlcera corneal, endoftalmitis posquirúrgica, conjuntivitis por estafilococos, queratitis y ojo seco. Dentro de la categoría *otros diagnósticos* (20 casos) se incluyó: rinitis, dermatitis atópica, psoriasis, síndrome de la línea media, inflamación de las cuerdas vocales, bronquiectasia y conectivopatía.

Tabla 4. Pacientes según evolución clínica después del tratamiento con factor de transferencia y diagnóstico que motivó su prescripción

Diagnósticos	Evolución clínica de los pacientes						Total	
	Satisfactoria		Parcialmente satisfactoria		Insatisfactoria			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Infecciones respiratorias recurrentes	36	36,4	48	48,5	15	15,1	99	100
Otras enfermedades infecciosas	20	27,8	36	50,0	16	22,2	72	100
Enfermedades oftalmológicas	33	86,9	4	10,5	1	2,6	38	100
Asma bronquial	8	34,8	11	47,8	4	17,4	23	100
Neutropenia	12	80,0	-		3	20,0	15	100
Inmunodeficiencia celular	2	18,2	8	72,7	1	9,1	11	100
Otros diagnósticos	10	50,0	4	20,0	6	30,0	20	100
Total	123	43,9	111	39,6	46	16,4	280	100

Los pacientes con enfermedades oftalmológicas y neutropenia fueron los que mejor evolucionaron, pues en el 80 % o más, en cada caso, la evolución fue satisfactoria.

Solo a 109 pacientes (42,1 % de los 280), se les realizó al menos un estudio inmunológico de laboratorio previo a la prescripción de FT. No se realizaron estudios inmunológicos postratamiento, por lo que la variable evolución inmunológica antes y después del tratamiento con FT no se analizó.

DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes evolucionó clínicamente de forma favorable después de la administración de FT, si tenemos en cuenta tanto la evolución satisfactoria como la parcialmente satisfactoria. Sin embargo, apenas se realizaron estudios inmunológicos previos para justificar su prescripción.

En relación con la evolución clínica, pudo estar presente un error de memoria por parte de los pacientes al referirle al médico un menor o mayor número de recaídas de las que realmente tuvo, aunque en el caso de los niños, que fueron más de la tercera parte de los pacientes observados, es más difícil que esto suceda, debido a una mayor vigilancia y preocupación de las madres por la enfermedad de los hijos. Además, se debe tener en cuenta la debilidad del método empleado, *antes* y *después*, pues otros factores también pueden haber modificado esta variable.³

La edad del paciente no parece estar relacionada con su evolución clínica, porque tanto los niños como los adultos mejoraron de forma total o parcial después del tratamiento con FT.

Estos resultados nos permiten tener una justificación para diseñar estudios experimentales adecuados (ensayo clínico controlado) para justificar la relación beneficio-riesgo, y por lo tanto, la presencia del Hebertrans en el mercado, como un medicamento necesario, efectivo y seguro para nuestros pacientes.

En otros estudios también se ha observado mejoría clínica después del tratamiento con FT.⁴⁻¹⁷ Sin embargo, sus diseños tampoco son adecuados para demostrar efectividad; así, en unos el número de casos incluidos no supera los 35 pacientes,⁴⁻¹⁵ otros constituyen estudios no controlados o controlados con placebo, con sujetos sanos o con controles históricos,¹⁶ (*Moreno N.* Uso del factor de transferencia en el tratamiento del queratoherpes. Trabajo para optar por el título de Especialista de I Grado en Oftalmología. Hospital " Ramón Pando Ferrer". Ciudad de La Habana, 1989).

En otros la asignación aleatoria a los tratamientos no está definida,¹⁷ entre otros aspectos metodológicos (*Robinson MA.* Inmunodeficiencia celular y humoral en niños con infecciones respiratorias recurrentes antes y después del tratamiento con factor de transferencia inespecífico. Trabajo para optar por el título de Especialista de I Grado en Inmunología. IHI, Ciudad de La Habana, 1988. *Sturla R.* Uso combinado del levamisol y el factor de transferencia en inmunodeficiencias secundarias. Trabajo para optar por el título de Especialista de I Grado en Inmunología. Hospital "Pedro Borrás Astorga", Ciudad de La Habana, 1990). No encontramos publicadas investigaciones bien diseñadas de fase IV que evalúen la efectividad del FT.

Debido a la gran variedad de esquemas terapéuticos empleados y diagnósticos, resulta difícil observar si la evolución clínica se modifica mejor con unos u otros. A pesar de la diversidad que caracterizó su empleo, la mayoría de los pacientes evolucionaron mejorando su cuadro clínico, por lo que consideramos que el FT posee un efecto beneficioso; sin embargo, esto necesita ser demostrado en condiciones que validen su eficacia y efectividad, lo cual representa una tarea difícil si se tiene en cuenta la posología recomendada, así como las enfermedades en que se indica.

Por otra parte, se observó que el FT se empleó en indicaciones para las que no está registrado. A pesar de que la literatura médica describe la frecuente asociación de inmunodepresión con la recurrencia de diversas infecciones,¹⁸ consideramos que la prescripción de FT debe basarse en las recomendaciones de la agencia reguladora, pues estas parten de las conclusiones de los ensayos clínicos pre-registro que sustentan la eficacia de este fármaco.

Como ya se mencionó, la prescripción de este inmunomodulador se hizo teniendo en

cuenta prácticamente solo la clínica del paciente y no así los estudios inmunológicos, que en definitiva son los que confirman el diagnóstico de la inmunodeficiencia celular. Esta situación contribuye al uso irracional del medicamento, pues puede condicionar su sobre utilización, con el consecuente aumento de los costos para el sistema sanitario, pues muchas veces la inmunodeficiencia celular no pasa de ser una sospecha clínica, pero al final se suele prescribir el fármaco. En 11 casos, el médico solo registró como motivo de la prescripción la inmunodeficiencia celular.

Teniendo en cuenta que los estudios de utilización de medicamentos constituyen una herramienta para el control de la prescripción de los medicamentos,³ nuestros resultados aportan información útil tanto para la asistencia médica como para las autoridades reguladoras, pues se infiere la necesidad de investigaciones de fase IV para confirmar verdaderamente su efectividad en las condiciones habituales de la práctica médica, así como en las enfermedades en que demostró eficacia en los estudios pre-registro. Además, al identificar el uso inadecuado de este hemoderivado de alta demanda, brinda la posibilidad de que se adopten medidas adecuadas para lograr su uso racional.

Concluimos que el tratamiento con FT mejoró la evolución clínica de los pacientes estudiados, aunque no en todos los casos se confirmó el diagnóstico de inmunodeficiencia celular mediante de los exámenes de laboratorio.

Agradecimientos

A la red de farmacoepidemiología en Ciudad de La Habana, sin cuya labor este trabajo no se hubiera realizado: *Dra. Deborah Rodríguez, Dr. Jesús J. Rego, Dra. Margarita Egaña, Dra. Ismary Alfonso, Dra. Dulce M. Calvo, Dr. Armando Páez, Dr. Luis M. Guerra, Dra. Alba Moinello, Dra. Addis Martín.* También a los médicos *Catalino Ustáriz* y colegas del Instituto de Hematología e Inmunología, las doctoras *M. Victoria Hernández, Ana M. Torres, Hilda Pauste, Leticia Cristian, Isabel Martínez, Concepción Insua, María Nila Santos, Déborah García,* así como al *Dr. Juan R. Martínez,* quienes gentilmente aportaron datos de sus pacientes para este trabajo.

SUMMARY

We performed a descriptive cross-sectional study in 9 hospitals located in the City of Havana, from April 2001 to April 2002, to evaluate the clinical evolution of 280 patients treated with transfer factor since the effectiveness of this immunostimulant has not been assessed in aftermarket research studies. The rate of relapses occurred one year before and after the treatment was measured. Additionally, data on therapeutic scheme, prescription reasons and immunological tests before and after treatment was collected. The clinical evolution was satisfactory in 43,6 %, partly satisfactory in 39,4 % and unsatisfactory in 16,3 % of cases. Only 41.8 % of cases were applied supplementary tests prior to the prescription, but none was performed afterwards. The treatment with transfer factor improved the clinical evolution of studied patients, although cellular immunodeficiency was not confirmed for all the cases.

Key words: transfer factor, clinical evolution, drug use studies.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monografía. Hebertrans, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana; 1990.
2. Fernández CB. Factor de transferencia, nuevas actividades biológicas. *Avances Médicos de Cuba* 1999;7:30-2.
3. Laporte JR. Principios básicos de la investigación clínica. Doyma SA: Madrid; 2001.
4. Inclán G, Bernal B, del Valle L, Martínez M, Macías C, Cruz C, et al. Factor de transferencia y levamisol. Evaluación clínica e inmunológica en niños con infecciones respiratorias recurrentes. Informe preliminar. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1991;7(2):92-7.
5. Ferrer VE, Mendoza L, Hidalgo H, Collazo J, Miranda EI, Gutiérrez M. Factor de

- transferencia. Una alternativa de tratamiento de las infecciones por virus del herpes en pacientes con SIDA. *Rev Med Hosp Gen* 1995;58(4):148.
6. García MC, Cuza M, Sánchez A, Abdo A. Factor de transferencia y extractos bacterianos en asmáticos con infecciones respiratorias recurrentes. *Rev Alerg Asma Inmunol Pediatr* 1998;7(4):124.
 7. Marsán V, Villalescusa R, Del Valle L, Arce A, Torres I, Macías C. Inmunodeficiencia primaria combinada: presentación de un caso. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2001;17(1):55-8.
 8. Beltrán C, Flores G, Orea M, Gómez J, Serrano E, Sevilla P, Juárez Y, Estrada S. Implicaciones psicológicas, inmunológicas y endocrinológicas en la dermatitis atópica. *Rev Alerg Mex* 2003;L (2):54-9.
 9. Navarro D, Serrano E, Orea M, Estrada Parra S, Teran L, Gomez J, Flores G. Transference factor in moderate and severe atopic dermatitis. *Rev Alerg Mex* 1996;43(5):116-23.
 10. Estrada-Parra S, Chavez R, Ondarza R, Correa B, Serrano E, Monges, et al. Immunotherapy with transfer factor of recurrent herpes simplex type I. *Arch Med Res* 1995; 26 Spec No:S87-92.
 11. Rodríguez FA, Serrano ME, Flores SG, Orea M. El efecto terapéutico del factor de transferencia en el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica grave. *Rev Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2002;11(1):9-11.
 12. Noris E, Dorta A, Noris JL. Evaluación inmunológica y tratamiento en pacientes pediátricos con déficit de IgA. *Alergol Inmunol Clin* 2002;17:180-4.
 13. Fernández O, Díaz N, Morales E, Toledo J, Hernández E, Rojas S, et al. Effect of transfer factor on myelosuppression and related morbidity induced by chemotherapy in acute leukaemias. *Br J Haematol* 1993;84(3):423-7.
 14. Cordero MA, Flores G, Orea M, Estrada S, Serrano E. Safety and efficacy of treatment for severe atopic dermatitis with cyclosporin A and transfer factor. *Rev Alerg Mex* 1999;46(2):49-57.
 15. Estrada Parra S, Nagaya A, Serrano E, Rodríguez O, Santamaría V, Ondarza R et al. Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster. *Int J Immunopharmacol* 1998;20 (10):521-35.
 16. Steele RW, Myers MG, Vincent MM. Transfer factor for the prevention of varicella-zoster infection in childhood leukaemia. *New England J Med* 1980;303 (7):355-9.
 17. Mollineda O, Martínez A, Rabaza J, Hernández CM, Romero JM. Inmunomoduladores. Respuesta al tratamiento en niños desnutridos menores de 1 año de edad. *Rev Cubana Pediatr* 1999;71(4):191-6.
 18. Haynes BF, Fauci AS. Disorders of the immune system. En: *Harrison' Principles of Internal Medicine*. 14 ed. McGraw-Hill; 1998.

Recibido: 2 de noviembre de 2004. Aprobado: 18 de noviembre de 2004.

Dra. *María Aida Cruz Barrios*. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Calle 44 No. 502, CP 11300, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. Tel (537) 2026447. Fax (537) 2047227. email: maida@mcdf.sld.cu

Indice Anterior Siguiente